AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
Vorstand: Prof. Dr. F. Haffner

Pharmakologische Untersuchungen zur Lokalanästhesie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Hubert Knoblauch
aus Unterschwarzach

1937

Buchdruckerei Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Dekan: Prof. Dr. Usadel

Berichterstatter: Prof. Dr. Haffner

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Es ist sowohl von praktischer Bedeutung wie auch von theoretischem Interesse, die Wirksamkeit der Lokalanästhetika an ihren verschiedenen Applikationsstellen zu kennen. Vergleichende Untersuchungen in dieser Richtung liegen bis jetzt nur für einige wenige Substanzen vor (Fromherz, Arch. f. exper. Path. und Pharm. 1922, Bd. 93). Im folgenden sind systematisch die wichtigsten der heute üblichen Anästhetika, ferner eine längere Reihe von Priv.- Doz. Dr. Rohmann in Jena synthetisierter Körper vergleichend untersucht worden.

Ihre Wirksamkeit wurde festgestellt für

1. die Froschpfote,
2. den Stamm des Frosch-Ischiadicus,
3. die Kaninchen-Cornea.

An allen 3 Testobjekten wurden die Grenzkonzentrationen für eine deutliche anästhetische Wirkung aufgesucht.

Außerdem wurden die Grenzkonzentrationen bestimmt für

4. Hämolyse,
5. Narkose von Kaulquappen.

Die Ergebnisse der gesamten dahingehenden Versuche sind in einer Tabelle vereinigt wiedergegeben. Im Anschluß an diese Vergleichsversuche wurden noch einige Sonderfragen der Lokalanästhesie bearbeitet.

I.

Vergleichsversuche:

Anordnung der Versuche:

Bestimmung der Grenzkonzentrationen

a) am Frosch:

Sämtliche Froschversuche wurden an enthirnten Tieren ausgeführt, wobei ein Blutverlust möglichst vermieden wurde.

Zur Untersuchung der oberflächenanästhetischen Wirkung an der Froschpfote wurden die Frösche so aufgehängt, daß die beiden Unterschenkel in 2 Glasröhrchen bis zum Knie eingetaucht werden konnten. Das eine Röhrchen enthielt die zu untersuchende Lösung, das andere zur Kontrolle 0,6%ige Kochsalzlösung. Nach 15 Minuten wurden die Pfoten aus ihren Lösungen entfernt und durch Eintauchen in 2%ige Essigsäure (bis zu einer Minute lang) der Eintritt der Anästhesie geprüft.

Die Untersuchung der Leitungsanästhesie geschah am Frosch-Ischiadicus. Der Nerv wurde im Bereich des Oberschenkels 1—2 cm weit unter Vermeidung einer Blutung freigelegt, mit einem Wattebausch umwickelt, der mit der Versuchslösung getränkt war, und dann wieder in die Tiefe zwischen die Muskelgruppen versenkt. Zur Kontrolle wurde in gleicher Weise am Nerven des anderen Beins ein mit 0,6%iger Kochsalzlösung getränkter Bausch angelegt. In kurzen Zeitabständen wurden dann wiederholt die Pfoten durch Kneifen mit einer Pinzette vergleichsweise auf Empfindlichkeit geprüft. Sobald volle Anästhesie eingetreten war, wurde der Wattebausch entfernt und die Reversibilität und die Dauer der Erholungszeit beobachtet.

b) Am Kaninchen:

An der Kaninchen-Cornea wurden die Versuche in der Weise ausgeführt, daß die Versuchslösung aus einer Pipette tropfenweise in den Bindehautsack unter das untere Augenlid eingeträufelt wurde (1 Tropfen = 0,03 ccm). Die eingeträufelte Flüssigkeit wurde durch sanftes Bestreichen der Lider auf die ganze Bindehaut verteilt. Die Prüfung der Wirkung geschah mit einer Schweinsborste. Volle Anästhesie wurde angenommen, wenn die Cornea ohne Reaktion mit der Borste bestrichen und eingedrückt werden konnte.

Bestimmung der hämolytischen Grenzkonzentrationen:

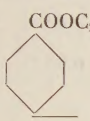
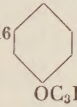
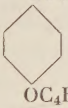
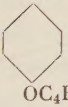
Zur Bestimmung der Grenzkonzentrationen für Hämolyse wurden in einer Reihe von Reagenzgläsern je 4 ccm der zu untersuchenden Lösungen und zwar in absteigenden, jeweils auf die Hälfte verminderten Konzentrationen vorgelegt. Die Substanzen waren in 0,9%iger Kochsalzlösung gelöst. Jedem Reagenzglas wurde 1 ccm einer 5%igen Aufschwemmung von gewaschenen Rinderblutkörperchen zugegeben, sodaß die Endkonzentration der Blutkörperchenaufschwemmung, auf unverdünntes Blut berechnet, 1 % betrug. Die Ergebnisse wurden nach 2, 24 und 48 Stunden abgelesen.

Bestimmung der narkotischen Grenzkonzentrationen:

Um die Grenzwerte für Narkose von Kaulquappen zu bestimmen, wurden jeweils in 200 ccm der zu untersuchenden Lösung 5 Kaulquappen verschiedener Größe eingesetzt und über 48 Stunden hin auf Reflexsteigerung, Reflexverlangsamung, Seitenlage und endlich auf Reflexlosigkeit bei erhaltener Atmung (Narkose) beobachtet. Nach Erlöschen der Reflexe wurden die Tiere wieder in frisches Wasser gebracht, um die Erholung festzustellen.

Tabellarische Uebersicht der Versuchsergebnisse

(Die Prozentangaben bezeichnen die Grenzkonzentrationen der Substanzen für die jeweilige Wirkung)

Präparate von Dr. Rohmann	Narkose von Kaulquappen	Hämolyse	Anästhesie der Kaninchen-Cornea			Anästh. der Froschpfote	Anästh. d. Frosch-Ischiadicus
			Konz.	Wirkgs.-dauer in Min.	Tropfenzahl		
							
Rohm. 1 R—OH			> 2 %	—	4	0,5-1 %	0,33 %
Rohm. 9 R—OCH_3			> 2 %	—	4		0,1 %
Rohm. 11 R—OC_2H_5			1 %	13	4		0,05 %
Rohm. 6			0,2 %	12	4		0,1 %
Rohm. 12 R—OC_3H_7 n			0,1 %	10	4	0,2-0,5%	0,05 %
Rohm. 16 	0,001 %	0,25 %	0,5 %	5	2	0,05 %	0,1 %
Rohm. 8 R—OC_3H_7 i			1 %	7	2		0,1 %
Rohm. 5 R—$OCH_2CH:CH_2$			0,25 %	15	4		0,05 %
Rohm. 7 R—OC_4H_9 n	0,001 %	0,12 %	0,1 %	4	2	0,05 %	0,1 %
Rohm. 17 	0,001 %	0,5 %	0,5 %	6	2	0,05 %	0,08 %
Rohm. 15 	0,001 %	0,1 %	0,1 %	20	2	0,03 %	0,1 %

Präparate RR = $OC_2H_4N(C_2H_5)_2$	Narkose von Kaulquappen	Hämolyse	Anästhesie der Kaninchen-Cornea			Anästh. der Froschpfote	Anästh. d. Frosch-Ischiadicus
			Konz.	Wirkgs.-dauer in Min.	Tropfenzahl		
Rohm. 13 R—OC_4H_9 i	0,001 %	0,12 %	0,1 %	6	1	0,05 %	0,05 %
Rohm. 14 R—OC_5H_{11} i	0,0005 %	0,05 %	0,25 %	7	2	0,05 %	0,1 %
Rohm. 3 R—$OC_2H_4N(C_2H_5)_2$			2 %	—	4		1,5 %
Rohm. 18 RR—$COOCH_3$	0,002 %	2 %	6 %	5	3	> 10 %	0,33 %
Rohm. 19 RR—$COOC_2H_5$	0,002 %	1 %	5 %	6	2	10 %	0,75 %
Rohm. 20 RR—$COOC_3H_7$ n	0,001 %	0,5 %	3 %	5	1	10 %	0,4 %
Rohm. 21 RR—$COOC_3H_7$ i	0,001 %	1 %	1 %	6	2	7,5 %	0,25 %
Rohm. 24 RR—$COOC_3H_5$	0,003 %	2 %	4 %	5	1	> 10 %	1,5 %
Rohm. 22 RR—$COOC_4H_9$ n	0,001 %	0,25 %	0,5 %	4	1	0,25 %	0,08 %
Rohm. 23 RR—$COOC_4H_9$ i	0,001 %	0,25 %	0,5 %	5	1	0,25 %	0,33 %
Rohmann 7 in Oel			5 %	20	4	2,5 %	
Anästhesin			>0,1 %	—	4	0,1 %	0,08 %
Novokain	0,003 %	4 %	4 %	7	2	4 %	0,33 %
Pantokain	0,00025 %	0,25 %	0,075 %	10	2	0,04 %	0,03 %
Kokain			0,5 %	14	2	0,5 %	0,25 %
Tropakokain			0,4 %	15	2	1 %	0,3 %
Neu-Psikain			0,1 %	10	2	0,2 %	0,04 %
Perkain			0,05 %	40	2	0,2 %	0,05 %
Urethan			10 %	30	2	20 % (bei Unterbindg. 5 %)	5 %
Chloralhydrat			>20 %	—	4	15 % (bei Unterbindg. 5 %)	2,5 %
Veronal-Na			10 % ohne Wirk.				5 %
Luminal-Na			10 % ohne Wirk.				7,5 %

Besprechung der Versuchsergebnisse:

Die allgemeinen Versuchsergebnisse sind in den vorstehenden Tabellen zusammengestellt. Hinsichtlich der Empfindlichkeit der verschiedenen Gewebe ist daraus folgendes zu entnehmen:

Von der Mehrzahl der untersuchten Körper genügen zur Anästhesie für den Ischiadicusstamm geringere Konzentrationen als für die Froschpfote. Die Kaninchen-Cornea verlangt im allgemeinen noch etwas höhere Konzentrationen, doch ist hier der Vergleich von Konzentrationen an sich nicht zulässig, weil bei der Anästhesierung der Cornea nicht mit größeren Flüssigkeitsmengen gearbeitet wurde, bei denen man hätte annehmen dürfen, daß die angewandte Konzentration während des Versuches praktisch gleichblieb. Tatsächlich werden die in den Bindehautsack gegebenen Tropfen auf dem Auge erheblich verdünnt. Trotzdem wurden die Corneaversuche in dieser Weise durchgeführt, weil dieses Vorgehen der praktischen Anwendung entspricht.

Die Grenzkonzentrationen für Hämolyse liegen weniger einheitlich, befinden sich aber durchweg in der Größenordnung der anästhetischen Konzentrationen.

Hingegen liegen alle Grenzkonzentrationen für die Kaulquappen-Narkose, wie zu erwarten war, weit darunter.

Weiter ist der Tabelle zu entnehmen, daß die beiden Narkotika Urethan und Chloralhydrat qualitativ durchaus mit den Lokalanästhetika verglichen werden können; ihre wirksamen Konzentrationen liegen zwar erheblich höher als die der meisten Anästhetika; doch ist der Übergang, wie z. B. Novokain, Rohmann 18 bis 21 und Rohmann 24 zeigen, kein sprunghafter. In der Reihe der üblichen Lokalanästhetika macht sich ihre verschiedene Wirkungsstärke bemerkbar. Deutlich ist auch zu erkennen, daß die Spanne zwischen den anästhetischen Konzentrationen auf Nervenstamm und Schleimhaut bei den einzelnen Anästhetika verschieden ist. So ist bei Novokain eine mehr denn 10fach höhere Konzentration notwendig zur Anästhesierung der Froschpfote wie zu der des Ischiadicus; bei den typischen Oberflächen-Anästhetika Perkain und Pantokain ist dagegen die Differenz der beiden Grenzkonzentrationen nur gering. Ganz allgemein scheint diese Differenz umso geringer zu werden, je größer die Wirksamkeit als solche ist.

Bemerkenswert scheint uns weiter, daß im Gegensatz zu den üblichen Lokalnarkotika, bei denen die wirksame Substanz eine Base ist, die lokale narkotische Wirksamkeit der Barbiturate außerordentlich gering, vielleicht überhaupt nur durch ihre Alkaleszenz bedingt ist.

Bei den von Dr. Rohmann synthetisierten Präparaten handelt es sich um p-Oxybenzoesäure-Derivate, von denen die Mehrzahl mit am N substituierten Amino-Alkoholen verestert und an ihrer Phenolgruppe mit verschieden langen aliphatischen Ketten veraethert sind. Hinsichtlich des Einflusses der Konstitution ist das wesentlichste Ergebnis, daß die biologische Wirkung mit der Länge der aliphatischen Kette zunimmt. Als besonders wirksames Präparat fanden wir das Butly-Derivat Rohmann 7.

An diese Allgemeinen Untersuchungen wurden noch einige Versuche angeschlossen, die Einzelfragen der Lokalanästhesie betrafen.

II.

Verhältnis von Reizung und Lähmung

(Anästhetika dolorosa).

Zunächst wurde untersucht, wie sich die Anästhetika gegenüber einer chemischen Reizung verhalten.

Es konnten dabei die Angaben von Langbein (Dissertation Tübingen) über die reizenden Konzentrationen einiger Agentien für die Froschpfote bestätigt werden. Neben der Konzentration als solcher müssen hier aber auch die zeitlichen Verhältnisse beachtet werden. Während die von uns als Standardreiz benützte 2%ige Essigsäure regelmäßig nach wenigen Sekunden den Abwehrreflex auslöst, dauert es bei 15%iger Kochsalzlösung etwa 20 Sekunden bis zur Reaktion; für Chloralhydrat liegt die Reizgrenze zwischen 2,5 und 5 %, wobei die Reaktion nach etwa 30 Sekunden erfolgte.

Es konnte ferner bestätigt werden, daß der Reizung eine Lähmung folgt. So wird der Essigsäurestandardreiz durch vorausgehende halbstündige Einwirkung von 15%iger Kochsalzlösung unterdrückt. Senföl, das bei 0,1 % starke Reizwirkung auslöst, wird nach 4 Minuten reizlos ertragen, wobei die Lähmung durch einstündiges Auswaschen wieder reversibel ist, d. h. 0,1%iges Senföl nunmehr wieder reizend wirkt. Gegen 2%ige Essigsäure ist hiebei noch keine Unempfindlichkeit vorhanden. Der Essigsäurereiz bleibt erst nach 30 Minuten langer Einwirkung aus, wobei die Wirkung aber irreversibel zu sein scheint. Ferner ließ sich zeigen, daß man durch Einschleichen zu einer reizlosen Anästhesie kommen kann. Die „reizlose" anästhetische Konzentration für Chloralhydrat wurde so bei 15 % gefunden.

Weitere Versuche wurden am Kaninchen-Auge angestellt.

Von Kochsalz wurde 1 % reizlos ertragen; bei 2 % beginnt eine leichte Reizung; von 8 % ab kommt es zu sofortigen und heftigen Reaktionen: Krampfhafter Lidschluß, Rötung der Bindehäute und Tränensekretion.

Ammoniak zeigt zwischen 0,01 und 0,6 % nur schwache Reizwirkung; ab 1,2 % kommt es zu krampfhaftem Lidschluß, Augentränen, Abwischbewegungen und starker ca. 15 Minuten anhaltenden Rötung der Bindehäute.

Bei Senföl zeigt sich deutliche Reizwirkung ab 0,06 %; bei 0,1 % folgt auf die reflektorischen Erscheinungen eine mindestens eine halbe Stunde anhaltende starke Rötung und Schwellung der Bindehäute.

Phenol wirkt von 0,4 % ab reizend. Durch Einschleichen läßt sich jedoch bei 2 % eine Anästhesierung erreichen, ohne daß dabei nennenswerte Reizerscheinungen eintraten.

Durch Vorbehandlung mit Pantokain lassen sich die Wirkungen dieser chemischen Reize mehr oder weniger unterdrücken, soweit sie sich in reflektorischen Abwehrbewegungen und Sekretion äußern. Zur Verhinderung des 10%igen Kochsalzreizes genügen 4 Tropfen 0,1%iges Pantokain. Zur Unterdrückung der Reflexe nach 2,5%iger Ammoniakbehandlung (2 Tropfen) waren 4 Tropfen 0,5%iges Pantokain notwendig; der durch 0,1%iges Senföl gesetzte Reflex wird durch 4 Tropfen 1%iges Pantokain stark abgeschwächt, jedoch noch nicht vollkommen unterdrückt.

Am isolierten Ischiadicusstamm wird durch Eintauchen in 0,1%iges Pantokain, 0,1%iges Rohmann 7 oder 5%iges Chloralhydrat für 15 Minuten die durch 9%ige Kochsalzlösung auf den Stamm ausgeübte Reizwirkung unterdrückt.

III.

Beeinflussung der Dauer der Anästhesie

a) durch Adrenalinzusatz:

Versuche mit Adrenalin, die Lokalanästhesie von Novokain, Pantokain und Rohmann 7 zu verstärken oder zu verlängern, waren am Kaninchen-Auge ohne einheitlich positives Ergebnis. Bei Pantokain und Rohmann 7 war nie eine Verlängerung, sondern eher eine Verkürzung

der Anästhesie zu beobachten. Bei Novokain verliefen einige Fälle positiv, andere ebenfalls negativ. Adrenalin wurde dabei in den Konzentrationen 1 : 5000 bis 1 : 40 000 den anästhesierenden Lösungen zugegeben. (Vergl. Dissertationen Hengen und Borssuck, Tübingen, 1935).

b) durch die Viskosität der Lösung:

Dagegen gelingt es, eine Verlängerung der Anästhesie zu erreichen, wenn das Anästhetikum in dickflüssiger, gallertiger Form verwandt wird, z. B. Rohmann 7 1%ig in 5%iger Tyloselösung. Die Anästhesie läßt sich auf diese Weise sogar auf ganz bestimmte Teile der Cornea beschränken. Damit die Verlängerung eintritt, genügt es jedoch nicht, nur eine etwas höhere Viskosität der Lösung herzustellen; erst bei einer gallertigen Konsistenz wird die Verteilung und Wegschwemmung des Anästhetikums merklich beeinflußt. Bei Rohmann 7 (1%ig) ließ sich so eine um etwa die Hälfte länger anhaltende Anästhesie erzielen als mit der entsprechenden wässerigen Lösung.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Je stärker die anästhetische Wirksamkeit einer Substanz als solche ist, umso geringer wird der Unterschied zwischen der oberflächenanästhetischen und der leitungsanästhetischen Konzentration, d. h. umso mehr tritt die oberflächenanästhetische Wirksamkeit in den Vordergrund.
2. Trotz der auch in unseren Versuchen zum Ausdruck kommenden grundsätzlichen Gleichartigkeit von narkotischer und lokalanästhetischer Wirkung, scheinen sich nur basische Körper als Lokalanästhetika zu eignen; jedenfalls zeigen die als Narkotika sehr starken Barbitursäuren keine sichere lokalanästhetische Wirkung.
3. Die Ergebnisse von Langbein (Dissertation Tübingen) über die gesetzmäßige Koppelung von Reizung und Lähmung konnten bestätigt werden.
4. Bei Stoffen, deren Wirkung durch Adrenalinzusatz nicht verlängert wurde, konnte eine solche Verlängerung der Anästhesie durch Erhöhung der Viskosität der Lösung erzielt werden, jedoch in wesentlichem Maße erst, wenn die Lösung etwa die Zähigkeit einer Gallerte besitzt.

Lebenslauf.

Ich, Hubert Knoblauch, bin geboren am 17. Oktober 1912 in Unterschwarzach, Kreis Waldsee, in Württemberg als Sohn des damaligen Hauptlehrers Hermann Knoblauch.

Vom Jahre 1923—1926 besuchte ich die Lateinschulen in Waldsee und in Leutkirch, vom Jahre 1927—1931 das Gymnasium in Rottweil am Neckar, wo ich die Reifeprüfung ablegte.

Vom Frühjahr 1931 an studierte ich in Tübingen Medizin und legte dort im Oktober 1933 die ärztliche Vorprüfung ab. Meine klinischen Semester bestritt ich ebenfalls in Tübingen, wo ich am 17. Dezember 1936 das medizinische Staatsexamen mit der Gesamtzensur „sehr gut“ abschloß.

Seit 18. Dezember 1936 bin ich als Medizinalpraktikant an der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik in Tübingen tätig.